

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Кужко М.М., Бутов Д.О., 2013
УДК 616.24-002.5:612.017:612.112.94

М.М. Кужко, Д.О. Бутов

ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ТЕРАПІЇ НА ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», Харківський національний медичний університет

Проведено дослідження імунологічних показників (CD3, CD4, CD8, CD16, CD21) у 150 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) та 30 відносно здорових донорів. У хворих на ВДТБЛ спостерігалось достовірне зниження вмісту CD3, CD4, CD16 та недостовірні зміни CD8, CD21 порівняно з практично здоровими донорами. Стандартна протитуберкульозна терапія забезпечує достовірне підвищення відсотків CD3, CD4, CD8, CD16, CD21 лімфоцитів у хворих на ВДТБЛ впродовж двохмісячної протитуберкульозної терапії. При порівнянні показників після проведеної двомісячної антимікобактерійної терапії у хворих на ВДТБЛ з показниками практично здорових донорів, виявлено достовірне зниження вмісту CD3 і CD4, а CD8 і CD21 були достовірно підвищені. Кількість CD16 у хворих на ВДТБЛ після проведеної двохмісячної терапії при зіставленні з відносно здоровими донорами була недостовірно змінена. Немає достовірної різниці наведених вище імунологічних показників між наявністю або відсутністю деструкції, як до початку проведеної терапії, так і після двомісячної стандартної протитуберкульозної терапії.

Ключові слова: туберкульоз легень, моноклональні клітини, лімфоцити, Т-лімфоцити.

Останнім часом в Україні стабілізується епідеміологічна ситуація з туберкульозу: відмічається зниження рівня інфікованості, захворюваності та смертності населення [1-4]. Однак у структурі захворюваності хворих на туберкульоз збільшилась кількість хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ) з розповсюдженим, деструктивним процесом у легенях та масивним мікобактеріовиділенням, що несе велику епідеміологічну небезпеку [5]. У результаті з'являється все більше хворих зі стійкістю мікобактерій туберкульозу до основних протитуберкульозних препаратів та

високим рівнем імунодефіциту, що приводить до неефективності застосованої терапії [6]. За таких умов, успішне вирішення актуальних завдань фтизіатрії можливе тоді, коли братимуться до уваги найважливіші досягнення в імунофтизіатрії [7].

Імунологічні дослідження у фтизіатрії займають істотне місце у комплексі робіт з вивчення патогенезу та діагностики туберкульозу [8-11]. Головна роль в імунопатогенезі туберкульозу, за даними авторів [10-13], відіграє лімфоцитарний ланцюг імунологічної відповіді, який вирішує остаточну динаміку патологічного процесу при туберкульозі у вигляді формування різних субпопуляцій лімфоцитів. Тому метою нашого дослідження було вивчення впливу стандартної протитуберкульозної терапії на імунологічні показники у хворих на ВДТБЛ, що, у свою чергу, дасть можливість характеризувати різні субпопуляції лімфоцитів при туберкульозному запаленні та проводити подальшу тактику лікування.

Пацієнти і методи

На обстеженні та лікуванні в обласному протитуберкульозному диспансері № 1 (м. Харків), № 3 (м. Зміїв), № 4 (м. Ізюм), обласній туберкульозній лікарні № 1 (м. Харків) знаходилися 150 хворих на ВДТБЛ (1-ша група, основна). До 2-ої, контрольної, групи увійшло 30 практично здорових донорів. Перша група відповідно була розділена на підгрупи: 1А – хворі на ВДТБЛ без наявності деструктивного процесу у легенях (52 хворих), 1Б – з наявністю деструктивного процесу (98 хворих). Таким чином, об'єктом цього дослідження були хворі на ВДТБЛ. Вік хворих коливався від 20 до 70 років. За соціальним складом хворі розподілялися таким чином: працюючих було 35 (24 %), непрацюючих – 115 (76 %). У зазначених хворих пропорційно переважали чоловіки порівняно із жінками; так, чоловіків було 119 (80 %) хворих, жінок – 31 (20 %) пацієнтка.

У всіх хворих спостерігався інфільтративний туберкульоз легень. Стандартна терапія проводилась на інтенсивному етапі лікування 4-5 основними протитуберкульозними препаратами: ізоніазид (0,3 г), рифампіцин (0,6 г), піразинамід (2,0 г), етамбутол (1,2 г) і/або стрептоміцин (1,0 г) – з подальшим зменшенням інтенсивності лікування.

Оцінка імунологічних показників проводилась за вмістом субпопуляції лімфоцитів (CD3, CD4, CD8, CD16 та CD21) венозної крові, методом фенотипування субпопуляції лімфоцитів у непрямій імуофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл (ТОВ «Сорбент-ЛТД», Москва). Забір крові для дослідження проводився зранку (8-9 годин), натще, у перші дні госпіталізації хворих та через два місяці перебування у стаціонарі.

Отримані дані обробили з використанням t-критерію Стьюдента [14]. Оцінювали отримані дані з визначенням середнього значення (М) та його стандартного відхилення (m). Різниця вважалася достовірною при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Зазвичай кластери диференціювання (CD) у крові характеризують типування різних клітин. Так,

клітинами, які виконують основну роль в імунопатогенезі туберкульозу, є CD4 – це Т-хелпери, CD8 – Т-супресори, CD16 – NK-клітини. Додатково ми вивчали CD3 – це сумарна кількість Т-лімфоцитів і CD21 – В-лімфоцити [10, 11, 15]. Проведене дослідження показало, що до початку лікування у хворих на туберкульоз кількісні показники CD3, CD4, CD16 були ($p < 0,05$) нижчими та недостовірно змінилися CD8, CD21 ($p > 0,05$) порівняно з відносно здоровими донорами. Отже, при туберкульозному запаленні виникає достовірне зниження загальної кількості Т-лімфоцитів, в основному за рахунок зниження Т-хелперів та NK-клітин, що може бути пов'язане із загальним зниженням кількісної імунної відповіді при госпіталізації даної когорти хворих до стаціонару. Що стосується CD8 та CD21, то їх відсоткова кількість у хворих на ВДТБЛ на початку лікування була недостовірною при зіставленні з 2-ю групою, що пов'язане з незначною роллю даних клітин до проведення антимікобактерійної хіміотерапії (табл. 1).

Таблиця 1

Імунологічні показники у хворих на туберкульоз легень та у відносно здорових донорів, (М±m) %

Імунологічний показник		Групи			
		1 (n=150)	1А (n=52)	1Б (n=98)	2 (n=30)
CD3	до лікування	68,06±0,29*	67,73±0,53*®	68,23±0,34*	74,5±0,46
	через 2 місяці	73,37±0,22**	72,9±0,44*#®	73,62±0,25*#	
CD4	до лікування	39,13±0,19*	39,25±0,38*®	39,06±0,22*	45,9±0,58
	через 2 місяці	42,96±0,23**	42,79±0,39*#®	43,05±0,30*#	
CD8	до лікування	28,62±0,21*	28,56±0,35*®	28,65±0,27*	28,77±0,4
	через 2 місяці	30,41±0,15**	30,25±0,30*#®	30,50±0,16*#	
CD16	до лікування	16,27±0,24*	15,98±0,46*®	16,42±0,27*	17,87±0,28
	через 2 місяці	17,63±0,16**	17,46±0,30*#®	17,72±0,19*#	
CD21	до лікування	16,65±0,15*	16,23±0,24*®	16,87±0,18*	16,37±0,24
	через 2 місяці	18,04±0,11**	17,92±0,17*#®	18,10±0,15*#	

Примітки: * – $p < 0,05$, розбіжність достовірна при зіставленні з 2-ю групою; • – $p > 0,05$, розбіжність не достовірна при зіставленні з 2-ю групою; # – $p < 0,05$, розбіжність достовірна при зіставленні хворих до лікування і через 2 місяці; ® – $p > 0,05$, розбіжність не достовірна при зіставленні між 1А та 1Б підгрупою; © – $p < 0,05$, розбіжність достовірна при зіставленні між 1А та 1Б підгрупою.

Після проведеної терапії відсотки CD3, CD4, CD8, CD16, CD21 у пацієнтів достовірно підвищилися ($p < 0,05$), при порівнянні до початку протитуберкульозної терапії та через 2 місяці проведеного лікування. Це може свідчити про позитивну

загальну імунологічну динаміку у кількісному складі приведених лімфоцитів. Ми спостерігали, що відсоткова кількість CD3 та CD4 достовірно нижче у хворих на ВДТБЛ, ніж у контрольній групі, особливо Т-хелперів ($p < 0,001$); виняток склав

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

показник CD3 у 1Б підгрупи, де зміни були недостовірні порівняно з 2-ю групою. Це свідчить про недостатню імунологічну відповідь даного ланцюга імунітету на другому місяці лікування. Що стосується CD8 та CD21, то ми спостерігали, що дані показники у хворих на ВДТБЛ після хіміотерапії були достовірно вище у зіставленні з відносно здоровими донорами. Це свідчить про активацію гуморальної імунної відповіді та контролюючої активності Т-супресорів над Т-хелперами на даній стадії лікування, за рахунок чого ми спостерігали нижчу достовірну концентрацію Т-хелперів у хворих на ВДТБЛ після протитуберкульозної терапії при зіставленні з 2-ю групою. Концентрація CD16 у хворих на ВДТБЛ після проведеної двомісячної терапії при зіставленні з відносно здоровими донорами була недостовірною, таким чином, на даному етапі лікування відмічається позитивна дія НК-клітин на туберкульозне запалення в уражених туберкульозом ділянках.

Крім того, немає достовірної різниці приведених вище імунологічних показників між наявністю або відсутністю деструкції, як до початку проведеної терапії, так і після двомісячної стандартної протитуберкульозної терапії. Виняток склав CD21 до проведення лікування, де даний показник був достовірно нижчий у 1А групі, ніж у хворих з деструкцією. Це може бути пов'язано з участю даних клітин у формуванні деструктивних процесів у легеневій тканині при ВДТБЛ.

Висновки

1. У хворих на ВДТБЛ спостерігалось статистично достовірне зниження відсотків CD3, CD4, CD16 та недостовірні кількісні зміни CD8, CD21 порівняно зі здоровими донорами. Стандартна протитуберкульозна терапія впродовж двох місяців забезпечує достовірне підвищення числа CD3, CD4, CD8, CD16, CD21 лімфоцитів у хворих на ВДТБЛ.

2. При порівнянні показників після проведеної двомісячної антимікобактерійної терапії у хворих з ВДТБЛ з показниками здорових донорів виявлено зниження вмісту CD3 і CD4, а CD8 і CD21 – підвищення. Зміни концентрації CD16 у хворих після проведеної двомісячної терапії при зіставленні з нормою були неістотні. Немає достовірної різниці цих імунологічних показників за наявності або відсутності деструкції – як до початку терапії, так і після двомісячної стандартної протитуберкульозної терапії.

3. Результати отриманих досліджень можуть дати змогу вирішити питання призначення імуно-

модулювальних препаратів на фоні стандартної протитуберкульозної терапії, спрямованої на зниження концентрації CD8 і підвищення – CD4 як основних імунологічних показників при туберкульозному запаленні на другому місяці лікування у хворих на ВДТБЛ.

Література

1. Туберкульоз в Україні (аналітико-статистичний довідник за 2000-2011) / МОЗ України. – К.: Поліум, 2012. – 98 с.
2. Туберкульоз в Україні / За ред. З.М. Митника. – К., 2010. – 93 с.
3. Туберкульоз – актуальна проблема в Україні / В.Ф. Москаленко, В.І. Петренко, Р.Г. Процюк, Д.Г. Донець // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2010. – №1 (01). – С. 8-16.
4. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю / Ю.І. Феценко, В.М. Мельник, Л.В. Турченко, С.В. Лірник. – К.: Здоров'я, 2010. – 448 с.
5. Норейко С.Б. Бронхообструктивный синдром у больных деструктивным туберкулезом легких. Функциональный аспект / С.Б. Норейко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 130-135.
6. Полякова С.О. Имунокорегулятивный вплив регіональної лімфотропної терапії з подальшим ультразвуковим озвучуванням пахової ділянки у хворих на деструктивний туберкульоз легень / С.О. Полякова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 3 (06). – С. 51-56.
7. Мишин В.Ю. Лекции по фтизиопульмонологии / В.Ю. Мишин, А.К. Стрелис, В.И. Чуканов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 560 с.
8. Тюлькова Т.Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции / Т.Е. Тюлькова, Ю.П. Чугаев, Э.А. Кашуба // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 11. – С. 48-55.
9. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких / [Е.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан, О.Р. Панасюкова и др.] // Укр. пульмон. журн. – 2010. – № 2. – С. 39-43.
10. Чернушенко Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии / Е.Ф. Чернушенко // Укр. пульмон. журн. – 2003. – № 3. – С. 94-96.
11. Чернушенко Е.Ф. Противотуберкулезный иммунитет / Е.Ф. Чернушенко, Р.Г. Процюк // Укр. пульмон. журн. – 2010. – № 4. – С. 53-58.
12. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis / [J.C. Ferraz, F.B. Melo, M.F. Alluquerque et al.] // Braz. J. Med. Biol. – 2006. – Vol. 11, N 39. – P. 1387-1397.
13. The effect of tuberculin testing on the development of cell-mediated immune responses during Mycobacterium bovis infection / [M.L. Them, I.C. Hope, M. Mcaulay et al.] // Immunol. Immunopathol. – 2006. – Vol. 114, N 15. – P. 25-36.
14. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
15. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М.: Мир, 2006. – 320 с.

**EFFECT OF STANDARD
ANTITUBERCULOSIS THERAPY ON
IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN
PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED
PULMONARY TUBERCULOSIS**

M.M. Kuzhko, D.O. Butov

SUMMARY. A study of immunological parameters (CD3, CD4, CD8, CD16, CD21) in 150 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NPTB) and 30 relatively healthy donors. Based on the results in patients NPTB observed a significant reduction of CD3, CD4, CD16 and inaccurate changes CD8, CD21 in compare with practically healthy donors. Standard antituberculosis therapy (ATBT) provides a significant increase in CD3, CD4, CD8, CD16, CD21

lymphocytes in patients NPTB within two months of ATBT. When comparing the performance after each two-month ATBT in patients with NPTB indicators of healthy donors showed a significant decrease of CD3 and CD4, and CD8 and CD21 significant increase. Number of CD16 in patients NPTB held after two months of therapy when compared with relatively healthy donors was not significant change. No significant differences described above immunological parameters between the presence or absence of degradation, as before the therapy and after two months of standard ATBT.

Key words: pulmonary tuberculosis, monoclonal cells, lymphocytes, T-lymphocytes.

Отримано 25.03.2013 р.